

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-128661

(43)Date of publication of application : 09.05.2002

(51)Int.Cl.

A61K 9/20
A61K 7/50
A61K 47/10
A61K 47/26
C11D 3/20
C11D 3/43
C11D 11/00

(21)Application number : 2000-320226

(71)Applicant : CHUGAI PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 20.10.2000

(72)Inventor : SHIRAKI KOJI
HOSHINO KAZUAKI

(54) METHOD FOR PRODUCING RAPIDLY COLLAPSING TABLET

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an intraoral rapidly collapsing tablet which can rapidly be collapsed or dissolved in an oral cavity to facilitate the administration of the tablet and can accurately be administered with single dose in comparison with a liquid agent such as a syrup, because dosage forms sufficiently considering the easy administrations to patients are few and further because the development of an easily administrable oral preparation is requested, despite that tablets, capsules, granules, powders, troches, chewable agents, and the like, have been known as oral solid preparation forms in a medicine field.

SOLUTION: It was found that the rapid collapsing tablet could be produced by tableting and drying a mixture containing a solvent-adsorbed carrier. A tablet-molding device used in the production method of the present invention does not require a special device. The tablet is characterized by having a sufficient strength and being simultaneously rapidly collapsed in an oral cavity, in a washing machine in which water or warm water is placed, or in a bathroom.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-128661

(P2002-128661A)

(43) 公開日 平成14年5月9日 (2002.5.9)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 K 9/20		A 6 1 K 9/20	4 C 0 7 6
7/50		7/50	4 C 0 8 3
47/10		47/10	4 H 0 0 3
47/26		47/26	
C 1 1 D 3/20		C 1 1 D 3/20	
審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 6 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2000-320226 (P2000-320226)	(71) 出願人	000003311 中外製薬株式会社 東京都北区浮間5丁目5番1号
(22) 出願日	平成12年10月20日 (2000.10.20)	(72) 発明者	白木 広治 東京都豊島区高田3丁目41番8号 中外製薬株式会社内
		(72) 発明者	星野 和明 東京都中央区京橋2丁目1番9号 中外製薬株式会社内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 速崩壊錠剤の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 医薬品分野における経口固形製剤の剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、チュアブル剤などが知られている。しかしながら、患者の服用し易さを十分に考慮した剤型は少なく、服用しやすい経口投与剤の開発が要望されている。中でも口腔内ですばやく崩壊もしくは溶解する口腔内速崩錠は、服用が容易であり、シロップなどの液剤に比べ1回の服用も正確であることから、そのような口腔内速崩錠を提供することにある。

【解決手段】 溶媒を吸着させた担体を含む混合物を打錠、乾燥させることにより、速崩壊性を有する錠剤を製造できることを見出した。本発明の製造方法で使用する錠剤の成型装置は特殊な装置を必要としない。又、その錠剤は、十分な強度を有しながらも、口腔内、水またはお湯を入れた洗浄用機械および浴湯内で速やかに崩壊することを特徴とする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】溶媒を吸着させた担体を含む混合物を打錠、乾燥することを特徴とする錠剤の製造方法。

【請求項 2】錠剤が口腔内速崩壊錠であることを特徴とする請求項 1 記載の錠剤の製造方法。

【請求項 3】錠剤が洗浄剤であることを特徴とする請求項 1 記載の錠剤の製造方法。

【請求項 4】錠剤が入浴剤であることを特徴とする請求項 1 記載の錠剤の製造方法。

【請求項 5】溶媒が水またはエタノールまたは水、エタノールの混液であることを特徴とする請求項 1 の錠剤の製造方法。

【請求項 6】担体が吸油量 80ml/100g (JIS-K6220 試験法による) 以上の物質であることを特徴とする請求項 1 記載の錠剤の製造方法。

【請求項 7】賦形剤に糖または糖アルコールを使用することを特徴とする請求項 1 または 2 記載の錠剤の製造方法。

【請求項 8】糖アルコールがエリスリトール、キシリトール、マンニトールの中から選ばれる請求項 7 記載の錠剤の製造方法。

【請求項 9】請求項 1 に係る製造方法により製造されることを特徴とする錠剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、錠剤の製造方法およびその製造方法により製造される錠剤に関する。

【0002】

【従来の技術】医薬品分野における経口固形剤の剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、チュアブル剤などが知られている。しかしながら、患者の服用し易さを十分に考慮した剤型は少なく、特に、小児、高齢者や嚥下困難者にとっても服用しやすい経口投与剤の開発が要望されている。中でも口腔内ですばやく崩壊もしくは溶解する口腔内速崩錠は、服用が容易であることからその構成や製剤方法について種々の報告がされている。

【0003】例えば、特公昭 58-24410 号公報には、錠剤内容を錠剤内容物に対して不活性な -30 ~ +25℃ で凍結する溶剤 (例：水、シクロヘキサン、ベンゼン) と混合し、この際、溶剤を全混合物の 5 ~ 80 重量% とし、混合物を不活性冷却媒体中に入れることにより固化させ、溶剤の凍結点より低い温度で圧縮して錠剤とし、さらに凍結乾燥または自然乾燥により溶剤を揮発させて崩壊性の良好な多孔性錠剤を製造する方法が記載されている。また、特開平 5-271054 号公報には、薬効成分と糖類、および糖類の粒子表面が湿る程度の水分を含む混合物を打錠し乾燥すると、適度な強度を有し、かつ口腔内で速やかに崩壊、溶解する多孔性構

造を有する口腔内溶解型錠剤が得られることが記載されている。

【0004】しかしながら、特公昭 58-24410 号公報記載の方法で製した錠剤では、口腔内での崩壊性や溶解性は優れているものの、錠剤強度が十分でないため、成型後の製造工程や服用のため製剤を取り出す際に困難が生じていた。また、特開平 5-271054 号公報記載の方法では、一般的に汎用されているロータリー式打錠機を用いると流動性の悪い湿潤粉体を充填、圧縮すると充填パラツキや湿潤粉体が打錠機の臼、杵に張り付く打錠障害を生じやすいという欠点がある。

【0005】また、洗浄剤分野における洗浄剤の形態としては、粉末状、粒状、および液状のものが主として使用されているが、これらの洗浄剤は使用時に計量を行う必要があり、また粉または液が飛び散る場合があり使用者に不快感を催すという欠点があった。これらの問題を解決するために種々の試みが行われている。特開平 4-161498 号公報では炭酸カリウムを特定の重量比で配合した錠剤型洗浄剤が開示されている。しかしながら、本組成物は移送に耐えうる十分な強度が得られないという問題点を有している。

【0006】また、入浴剤分野においても、洗浄剤と同様に 1 回分の使用量が正確でありコンパクトで取り扱い易いという利点を有する錠剤の形態が望まれており種々検討されている。例えば、特開平 8-319228 号公報、特開平 9-2942 号公報では、炭酸塩または炭酸水素塩と有機酸の配合により発泡性を付与させることで崩壊性を高めてはいるが、満足のいくものではなかった。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、溶媒を吸着させた担体を含む混合物を打錠、乾燥させることにより、速崩壊性を有する錠剤を製造できることを見出した。本発明の製造方法で使用する錠剤の成型装置は、特殊な装置を必要とせず例えば一般的に汎用されているロータリー式打錠機を使用することができる。本発明の製造方法で製した錠剤は、運搬時には十分な強度を有し PTP 包装などからの取り出しにも支障はなく、口腔内、水またはお湯を入れた洗浄用機械および浴湯内で速やかに崩壊する。

【0008】

【発明の実施の形態】本発明における担体とは、医薬品、医薬部外品、化粧品、食品などの分野で許容されるすべての担体を意味する。吸油能が 80ml/100g (JIS-K6220 試験法による) 以上を有するものであればより好ましい。係る担体としては、例えば、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、二酸化ケイ素、酸化アルミニウム、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、結晶セルロース、合成ケイ酸アル

ミニウム、ケイ酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、デキストリン、カルメロースカルシウムなどが挙げられる。これらの担体は、単独または2種以上を併用して用いても良い。

【0009】本発明における溶媒とは、医薬品、医薬部外品、化粧品、食品などの分野で許容されるすべての溶媒を意味する。例えば、水、メタノール、エタノール、i-プロパノール、n-プロパノール、クロロホルム、ヘキサン、プロピレングリコール、ジエチルエーテル、アセトン、アセトニトリルなどが挙げられる。中でも、常温で気化する性質を有する低分子量の水、メタノール、エタノールなどの揮発性物質がより好ましい。

【0010】本発明において担体に吸着せしめる溶媒の量は、担体1重量部に対して0.01~4.0重量部の範囲で適宜選択可能であるが、好ましくは0.3~2.0重量部であり、より好ましくは0.5~1.0重量部である。本発明にかかる錠剤において、溶媒を吸着せしめる担体の配合比は特に限定されないが、好ましくは1錠中0.1~20重量%、より好ましくは0.5~10重量%、特に好ましくは1.0~8重量%である。

【0011】本発明の製造方法における錠剤の打錠は、崩壊性を考慮し低圧で行うが、好ましくは1~1000 kg/cm²、より好ましくは5~700 kg/cm²、特に好ましくは10~500 kg/cm²である。

【0012】本発明の製造方法における錠剤の乾燥方法は、特に制限はないが、一般的に汎用されている棚型乾燥機、通気式乾燥機などの温風乾燥が設備上好ましい。その時の乾燥温度にも特に制限はなく、使用する成分の物性および使用した溶媒の物性および量により適宜設定される。

【0013】本発明の錠剤には用途に応じて種々の成分を配合することができる。医薬品分野においては、例えば、薬効成分として、滋養強壮保健薬、胃腸薬、解熱鎮痛消炎薬、向精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、催眠鎮静薬、鎮痙薬、鎮咳去痰薬、抗ヒスタミン剤、不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤などが挙げられる。その他、糖、糖アルコールなどの賦形剤以外に、崩壊剤、結合剤、酸味剤、人工甘味料、滑沢剤、着色剤、香料などの添加剤を1種もしくは2種以上を組み合わせて用いることができる。

【0014】滋養強壮保健薬には、例えば、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンC、ビタミンB₁₂などのビタミン；カルシウム、マグネシウム、鉄などのミネラル；タンパク；アミノ酸；オリゴ糖；生薬などが含まれる。

【0015】胃腸薬には、例えば、ジアスターゼ、ペプシン、ロートエキス、リパーゼAP、ケイヒ油などの健胃消化剤；塩化ベルベリン、乳酸菌、ビフィズス菌などの整腸剤などが含まれる。

【0016】制酸剤としては、例えば、スクラルファート、炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム、酸化マグネシウムなどの胃酸を中和することで効果を発揮するとして一般に認識されているものやラニチジン、シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、酢酸ロキサチジンなどのH₂-受容体拮抗剤なども含まれる。

【0017】解熱鎮痛消炎薬としては、例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェン、塩酸ジフェンヒドラミン、d1-マレイン酸クロルフェニラミン、リン酸ジヒドロコデイン、ノスカピン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、カフェイン、セラペプターゼ、塩化リゾチーム、トルフェナム酸、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウム、フルフェナム酸、サリチルアミド、アミノピリン、ケトプロフェン、インドメタシンなどが挙げられる。向精神病薬としては、例えば、クロルプロマジン、レセルピンなどが挙げられる。抗不安薬としては、例えば、クロルジアゼポキシド、ジアゼパムなどが挙げられる。

【0018】抗うつ薬としては、例えば、イミプラミン、マプロチリン、アンフェタミンなどが挙げられる。催眠鎮静薬としては、例えば、エスタゾラム、ニトラゼパム、ジアゼパム、フェノバルビタールナトリウムなどが挙げられる。鎮痙薬には、例えば、臭化水素酸スコプラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸パパベリンなどが挙げられる。

【0019】鎮咳去痰剤としては、例えば、塩酸クロペラスチン、臭化水素酸デキストロメトルファン、テオフィリン、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシンなどが挙げられる。抗ヒスタミン剤としては、例えば、塩酸ジフェンヒドラミン、プロメタジン、塩酸イソチベンジル、d1-マレイン酸クロルフェニラミンなどが挙げられる。

【0020】不整脈用剤としては、例えば、塩酸プロカインアミド、塩酸プロプラノロール、ピンドロールなどが挙げられる。

【0021】利尿剤としては、例えば、イソソルビド、フロセミドなどが挙げられる。血圧降下剤としては、例えば、塩酸デラプリル、カプトプリル、臭化ヘキサメトニウム、塩酸ヒドララジン、塩酸ラベタロール、メチルドーパなどが挙げられる。

【0022】糖または糖アルコールとしては、例えば、白糖、ブドウ糖、乳糖、ソルビトール、エリスリトール、キシリトール、マンニトール、マルチトールなどが挙げられ、特にエリスリトール、キシリトール、マンニトールが好ましい。

【0023】崩壊剤としては、例えば、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、ポ

リビニルアルコール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、寒天末などが挙げられる。結合剤としては、例えば、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン、プルランなどが挙げられる。酸味剤としては、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。人工甘味料としては、例えば、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、ステビア、グリチルリチン酸二カリウムなどが挙げられる。

【0024】滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸、ショ糖脂肪酸エステルなどが挙げられる。着色剤としては、例えば、食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素；食用レーキ色素；ベンガラなどが挙げられる。香料としては、例えば、レモン、ライム、オレンジ、ストロベリー、メントールなどが挙げられる。

【0025】洗浄剤においては、界面活性剤、洗浄ビルダー、蛍光剤、酵素、漂白剤、増量剤、還元剤、香料などを1種もしくは2種以上を組み合わせ用いることができる。

【0026】界面活性剤としては、アニオン界面活性剤、ノニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤および両面界面活性剤が挙げられる。前記界面活性剤の例としては、アニオン界面活性剤としては、直鎖アルキルベンゼンスルホン酸塩、アルキル硫酸塩、アルケニル硫酸塩、アルキルエーテル硫酸塩、アルケニルエーテル硫酸塩、アルキルエーテルカルボン酸、アルケニルエーテルカルボン酸塩、 α -スルホ脂肪酸塩、 α -スルホ脂肪酸エステル塩、石鹸などが挙げられる。上記アニオン界面活性剤は、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩が好ましい。

【0027】ノニオン界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルアミングリセリン脂肪酸エステル、高級脂肪酸アルカノールアミド、アルキルグリコシド、アルキルアミンオキサライドなどが挙げられる。

【0028】カチオン界面活性剤としては、例えば、ジアルキル型4級アンモニウム塩、モノアルキル型4級アンモニウム塩が挙げられる。両面活性剤としては、カルボキシベタイン、スルホベタインなどが挙げられる。ビルダーとしては、トリポリリン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウムなどの無機ビルダー；アルミノケイ酸塩、クエン酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、ニトリロ三酢酸塩、ポリアクリル酸ナトリウム、ア

クリル酸ナトリウム-無水マレイン酸ナトリウム共重合物、ポリアセタールカルボキシレートなどのカルシウムイオン補足ビルダー；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ケイ酸塩などのアルカリビルダーが挙げられる。蛍光剤としては、例えば、4, 4'-ビス-(2-スルホスチリル)-ビフェニル塩、4, 4'-ビス-(4-クロロ-3-スルホスチリル)-ビフェニル塩、2-(スチリルフェニル)ナフトチアゾール誘導体、4, 4'-ビス-(トリアゾール-2-イル)スチルベン誘導体などが挙げられる。

【0029】酵素としては、例えば、プロテアーゼ、エステラーゼ、リパーゼ、ヌクレアーゼ、セルラーゼ、アミラーゼ、ペクチンなどが挙げられる。漂白剤としては、例えば、過炭酸ナトリウム、過ホウ酸ナトリウム、硫酸ナトリウム過酸化水素付加体などが挙げられる。増量剤としては、例えば、硫酸ナトリウム、硫酸カリウムなどが挙げられる。還元剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウムなどが挙げられる。香料としては、例えば、d-リモネン、ゲラニオール、リナロール、シトラールなどが挙げられる。

【0030】入浴剤においては、種々の薬効成分の他、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、香料などを1種もしくは2種以上を組み合わせ用いることができる。賦形剤としては、例えば、ブドウ糖、ショ糖、乳糖、ソルビットなどの単糖類、二糖類、デンプンなどが挙げられる。結合剤としては、例えば、デキストリン、カラギナン、メチルセルロースなどのセルロース誘導体、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、結晶セルロースなどを挙げることもできる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルクなどが挙げられる。香料としては、例えば、シトラス、ウッディなどが挙げられる。

【0031】本発明の製造方法により得られる錠剤の硬度は、錠剤径、錠剤重量、錠剤形状といった形態の他、医薬品、洗浄剤、入浴剤の各分野の特性に従い適宜選択される。

【0032】

【実施例】以下に実施例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定されるものではない。

【0033】

【実施例1】

アセトアミノフェン	300	重量部
エリスリトール	350	重量部
D-マンニトール	200	重量部
アスパルテーム	10	重量部
ヒドロキシプロピルセルロース	50	重量部

ケイ酸カルシウム 50 重量部
 水 100 重量部
 ステアリン酸マグネシウム 39 重量部
 レモン香料 1 重量部
 アセトアミノフェン、エリスリトール、D-マンニトール、アスパルテーム、ヒドロキシプロピルセルロースを流動層造粒機により顆粒を製する。次に、あらたはじめ水を吸着させたケイ酸カルシウムと顆粒を混合し、最後に、レモン香料、ステアリン酸マグネシウムを混合し打錠用末とする。本打錠用末を1錠重量1000mg、直径15mm、打錠圧0.3トン/cm²で成形し錠剤を得る。この錠剤を通気式乾燥機で70℃で2時間乾燥させた。

【0034】

【実施例2】

塩酸メクリジン

25 重量部 *

ポリオキシエチレンドレシルエーテル
 (エチレンオキサイド平均付加モル数=8)

4A型ゼオライト

ケイ酸カルシウム

エタノール

炭酸ナトリウム

酢酸ナトリウム

ポリエチレングリコール

ポリアクリル酸ナトリウム

プロテアーゼ

セルラーゼ

リパーゼ

香料

硫酸ナトリウム

あらかじめエタノールを吸着させたケイ酸カルシウムと酵素、香料以外の成分の造粒物および酵素、香料を混合し打錠用末とする。本打錠用末を1錠重量7000mg、直径25mm、打錠圧0.2トン/cm²で成形し錠剤 ※

炭酸水素ナトリウム

炭酸ナトリウム

フマル酸

ポリエチレングリコール6000

デキストリン

ケイ酸カルシウム

エタノール

香料

あらかじめケイ酸カルシウムにエタノールを吸着させたものとその他の成分を混合し打錠用末とする。本打錠用末を1錠重量10g、直径25mm、打錠圧0.2トン/cm²

* D-マンニトール 250 重量部
 エリスリトール 600 重量部
 アスパルテーム 10 重量部
 ケイ酸カルシウム 70 重量部
 エタノール 100 重量部
 ステアリン酸マグネシウム 44 重量部
 レモン香料 1 重量部
 あらかじめケイ酸カルシウムにエタノールを吸着させたものと塩酸メクリジン、D-マンニトール、エリスリトール、アスパルテームを混合する。最後にステアリン酸マグネシウムを加えて混合し打錠用末とする。本打錠用末を1錠重量500mg、直径12mm、打錠圧0.3トン/cm²で成形し錠剤を得る。この錠剤を通気式乾燥機で40℃で2時間乾燥させた。

【0035】

【実施例3】

200 重量部

300 重量部

70 重量部

100 重量部

100 重量部

200 重量部

10 重量部

30 重量部

5 重量部

5 重量部

5 重量部

2 重量部

73 重量部

※を得る。この錠剤を通気式乾燥機で40℃で30分間乾燥させた。

【0036】

【実施例4】

250 重量部

200 重量部

350 重量部

50 重量部

50 重量部

90 重量部

150 重量部

10 重量部

cm²で成形し錠剤を得る。この錠剤を通気式乾燥機で40℃で1時間乾燥させた。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F-I

テーム(参考)

C 1 1 D 3/43
11/00C 1 1 D 3/43
11/00

F ターム(参考) 4C076 AA36 BB01 DD24 DD25 DD27
 DD37 DD38 DD41 DD42 DD67
 EE09 EE23 EE30 EE32 EE38
 EE41 FF06 FF33 GG14
 4C083 AB051 AB312 AB352 AB372
 AB442 AC101 AC131 AC132
 AC182 AC212 AC242 AC292
 AD042 AD092 AD201 AD242
 AD282 AD412 AD471 CC23
 CC25 DD15 EE07 FF04
 4H003 AC08 BA17 CA08 DA01 EA12
 EA16 EA28 EB04 EB07 EB30
 EB36 EC01 EC02 EC03 ED02
 ED15 FA32